

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Februar 2001 (08.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/09065 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07B 43/02, C07C 201/08, C07D 217/02, 307/77 (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06317 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Juli 2000 (05.07.2000) (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 199 35 692.0 29. Juli 1999 (29.07.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7 b, D-64291 Darmstadt (DE). STOLDT, Joeran [DE/DE]; Kreuzstrasse 11, D-64331 Weiterstadt (DE). FABIAN, Kai [DE/DE]; Oberer Langerain 13, D-69259 Wilhelmsfeld (DE). SCHWESINGER, Norbert [DE/DE]; Sturmheide 10, D-98693 Ilmenau (DE).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

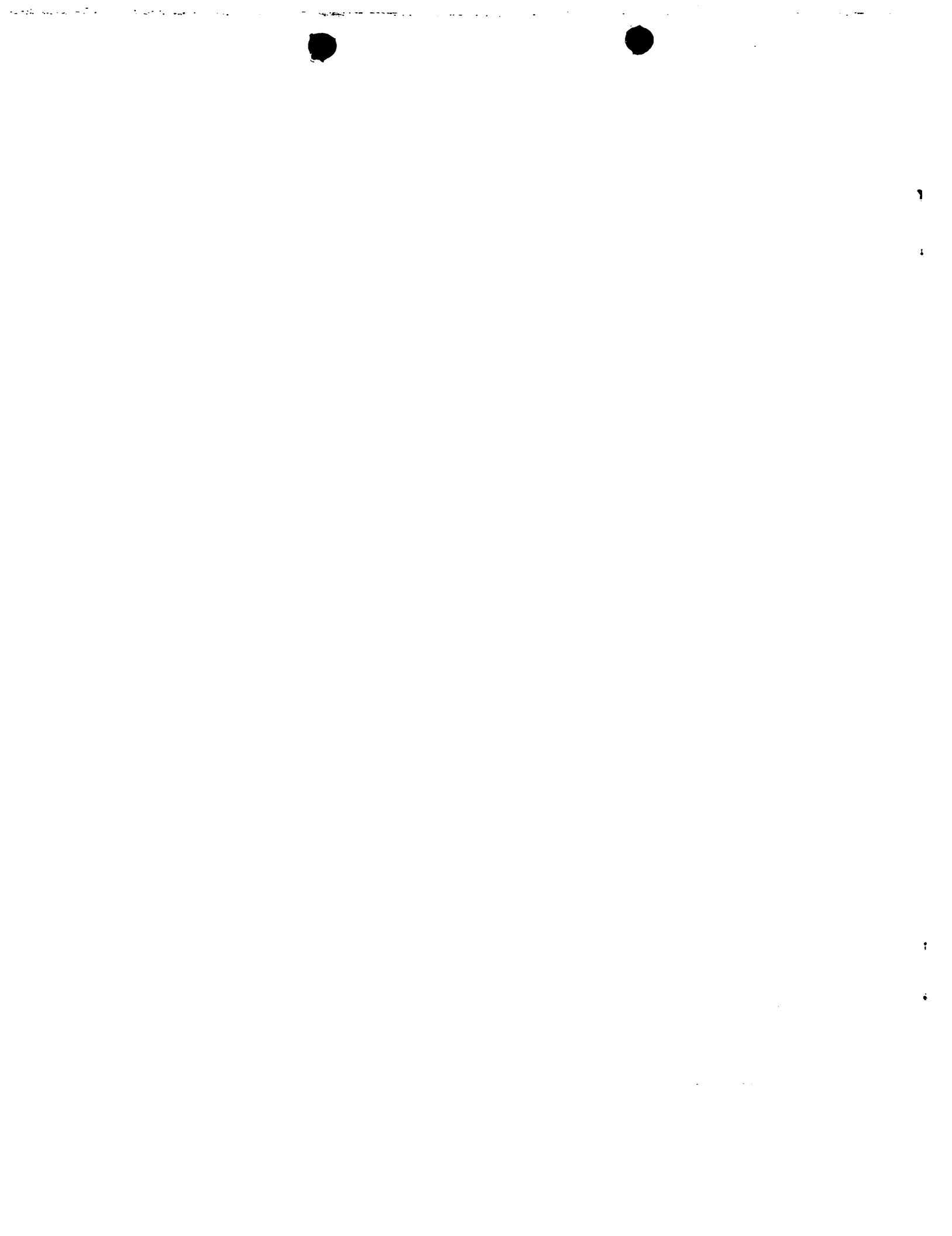
WO 01/09065 A2

(54) Title: NITRATION IN A STATIC MICROMIXER

(54) Bezeichnung: NITRIERUNG IN EINEM STATISCHEN MIKROMISCHER

(57) Abstract: The invention relates to a novel method for the nitration of organic compounds, preferably of aromatics and heteroaromatics, using known and novel types of nitration reagents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Nitrierung organischer Verbindungen, vorzugsweise von Aromaten und Heteroaromaten, mit literaturbekannten sowie neuen Typen von Nitrierungsreagenzien.



Nitrierung in einem statischen Mikromischer

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Nitrierung organischer Verbindungen, vorzugsweise von Aromaten und Heteroaromaten, mit literaturbekannten sowie neuen Typen von Nitrierungsreagenzien.

Die Nitrierung von organischen Substraten ist in der chemischen Industrie ein sehr wichtiges und häufig durchgeführtes Verfahren. Zahlreiche Veröffentlichungen befassen sich mit diesem Thema.

Bei der Durchführung von Nitrierungen im technischen Maßstab bestehen besondere Sicherheitsprobleme, da einerseits mit zum Teil hochgiftigen chemischen Substanzen gearbeitet werden muß, welche für sich allein betrachtet bereits ein erhebliches Risiko für eine Umweltgefährdung darstellen. Andererseits verlaufen Nitrierungen im allgemeinen stark exotherm, so daß eine erhöhte Explosionsgefahr bei der Durchführung dieser Reaktionen besteht.

Es hat bisher nicht an Versuchen gefehlt, diese Sicherheitsprobleme zu reduzieren. Sobald jedoch große Mengen nitrierter Produkte hergestellt werden sollen und ein Scale up durchgeführt werden soll, treten die oben genannten Sicherheitsprobleme in den Vordergrund.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein einfach durchzuführendes, neues Verfahren und eine Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, wodurch Nitrierungen von organischen Verbindungen, insbesondere von aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen, in einfacher reproduzierbarer Weise mit erhöhter Sicherheit, mit verminderter Restrisiko für eine Umweltgefährdung durchgeführt werden können. Aufgabe der Erfindung war es auch, entsprechend nitrierte Produkte in erhöhten Ausbeuten und verbesserten Reinheiten zur Verfügung zu stellen.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren zur Nitrierung von aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen, wobei man die aromatische oder heteroaromatische Verbindung in flüssiger Form oder in Lösung mit einem flüssigen oder gelösten Nitrierungsreagenz, ausgewählt aus der Gruppe verdünnte Salpetersäure, 100%-ige Salpetersäure, Kaliumnitrat in 100%-iger Schwefelsäure, Gemische aus Salpetersäure und Schwefelsäure

5 „Nitriersäure“), Salpetersäureester, Gemische von Salpetersäure mit anorganischen und organischen Anhydriden und Distickstoffpentoxid, in einem Mikroreaktor während einer ausreichenden Verweilzeit intensiv vermischt und reagieren läßt und aus dem entstandenen Reaktionsgemisch das erwünschte Nitrierungsprodukt isoliert.

10 Vorzugsweise handelt es sich bei dem zur Durchführung des Verfahrens verwendeten Mikroreaktor um einen temperierbaren Durchflußreaktor.

15 Weiterhin erfolgt die Lösung des Aufgabe durch ein kontinuierlich durchführbares Verfahren.

20 Eine besondere Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß

25 a) die aromatische oder heteroaromatische Verbindung vorab derivatisiert wird
b) das erhaltene Derivat in einem Lösungsmittel gelöst wird,
c) mit einem Nitrierungsreagenz in einem Mikromischer nitriert wird und
d) das nitrierte Produkt aus der erhaltenen Lösung isoliert wird.

30 Vorzugsweise wird das nitrierte Produkt durch Extraktion mit einem Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt, da dieses eine einfache Aufarbeitungsform darstellt.

35 Erfindungsgemäß wird das Reaktionsgemisch derart in den Mikroreaktor gepumpt, daß es diesen mit einer Durchflußgeschwindigkeit von mindestens 5µl/min durchströmt und die Reaktion bei einer Temperatur in einem Bereich von –10 bis 80 ° erfolgt. Gleichzeitig wird der Reaktionsverlauf gegebenenfalls gaschromatographisch verfolgt. Dieses kann gegebenenfalls kontinuierlich erfolgen.

40 Gegebenenfalls wird das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt, nachdem die aromatische oder heteroaromatische Verbindung in einem ersten Reaktionsschritt zu einem Carbamat umgesetzt worden ist.

45 Insbesondere werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe Toluol, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, N-

Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und der Benzofuranderivate nitriert.

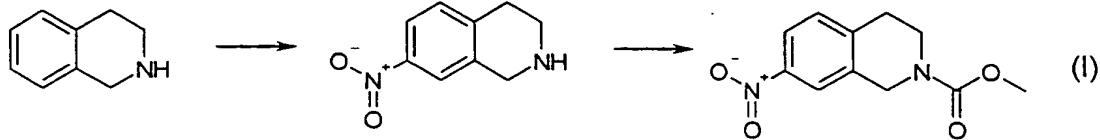
Aus verschiedenen Veröffentlichungen und Patentanmeldungen sind miniaturisierte Durchflußreaktoren für organische Reaktionen bekannt. Bevorzugt werden solche Reaktoren aus dünnen, miteinander verbundenen Siliziumstrukturen hergestellt. Solche miniaturisierten Reaktoren weisen sehr dünne Kanäle auf, welche an sich sehr leicht zum Verstopfen durch in der Reaktionslösung enthaltene oder gebildete Partikel neigen.

Die Voraussetzungen für die Durchführbarkeit einer Reaktion in solchen miniaturisierte Durchflußreaktoren bestehen daher darin, daß sie in homogener flüssiger Phase erfolgen kann und Ausfällungen oder die Bildung von Partikeln während der Reaktion vermieden werden können.

Zur Lösung der vorliegenden Aufgabe wurden zahlreiche Versuche zur Nitrierung von organischen Verbindungen durchgeführt, insbesondere von aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen.

Als Zwischenprodukt für die Synthese von chemischen Verbindungen, welche als Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, wird beispielsweise 8-Nitro-N-methoxycarbonyl-tetrahydroisochinolin benötigt.

Diese Verbindung kann nach Methoden hergestellt werden, welche aus der Literatur bekannt sind; und zwar durch Nitrierung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin mit Kaliumnitrat in konzentrierter Schwefelsäure und nachfolgender Acylierung gemäß der im folgenden gegebenen allgemeinen Reaktionsgleichung:



Es wurde im Rahmen des oben angesprochenen Versuchsprogramms versucht, diese Reaktion unter Zuhilfenahme eines Mikroreaktors durchzuführen. Aufgrund der Viskosität von 100%-iger Schwefelsäure baute sich jedoch im Mikromixer und in den dünnen Teflonschläuchen ein erheblicher Druck auf. Es wurde gefunden, daß unter Zuhilfenahme einer Einspritzpumpe, wel-

che mit sehr geringer Pumpleistung arbeitet, dieses Problem überwunden werden kann.

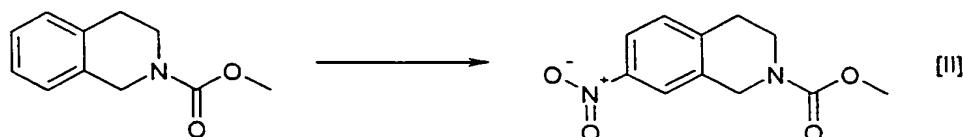
5 Anschließende Versuche zeigten sehr effiziente Nitrierungsergebnisse. Nach erfolgter Reaktion wurde ein flüssiges Reaktionsgemisch erhalten, das vor der Abtrennung der gewünschten Produkte neutralisiert werden mußte.

10 Da das Ziel jedoch war, ein einfache und umweltfreundlich durchzuführendes Verfahren zur Verfügung zu stellen, wurde nach anderen Alternativen gesucht.

15 Es wurde überraschenderweise gefunden, daß durch eine veränderte Reihenfolge der Synthese dieses Problem umgangen werden kann.

20 In einem ersten Schritt wird 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin zu dem entsprechenden Carbamat umgesetzt. Das Carbamat wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Dichloromethan, gelöst und bei Umgebungstemperatur mit 65%-iger Salpetersäure nitriert.

25 Optimierungsversuche zeigten, daß diese Nitrierung bei einer Fließgeschwindigkeit von 5µl/min im Mikroreaktor mit einem guten Ergebnis, bezogen auf das Verhältnis der eingesetzten Ausgangsverbindungen zu erhaltenem Produkt, durchgeführt werden kann. Vorteilhafterweise kann das so erhaltene Nitrierungsprodukt aus der sauren Reaktionslösung direkt durch Extraktion isoliert werden.



Das so gefundene Verfahren zur Durchführung der gewünschten Reaktion im durchströmten Mikroreaktor ist einer Reaktion im üblicherweise verwendeten gerührten Reaktor überlegen.

35 Ein ganz besonderer Vorteil ist, daß die Reaktion, sobald die Durchführungsparameter, wie Temperatur und Durchflußrate eingestellt sind und sich das

5 System im Gleichgewicht befindet, die Reaktion so lange kontinuierlich durchgeführt werden kann, wie ein Bedarf an dem gewünschten Reaktionsprodukt besteht. Zudem kann das Produkt mit stabilen Ausbeuten in einer immer gleichen Qualität erhalten werden. Entsprechend eindrucksvolle Ergebnisse wurden beispielsweise bei der Nitrierung von N-Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in einer kontinuierlichen Reaktion erzielt, wobei letztere für die Dauer von sechs Tagen im Gleichgewicht gehalten wurde.

10 10 Es wurden auch die Einsatzmöglichkeiten des Mikroreaktors für weitere aromatische und heteroaromatische Verbindungen untersucht. Beispielhaft sei hier die Nitrierung von Toluol näher dargestellt.

15 15 In einer ersten Versuchsreihe wurde Toluol mit einer äquivalenten Menge Dichlormethan vermischt und bei verschiedenen Temperaturen mit 65%iger Salpetersäure bei verschiedenen Temperaturen nitriert. Das Verhältnis der nitrierten Isomere zu nicht umgesetztem Toluol ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Daten beruhen auf Umsetzungen bei 10, 20 und 30 °C. Das Isomerenverhältnis wurde anhand von HPLC-Analysen ermittelt. Jedoch waren die HPLC-Signale nicht so sauber voneinander getrennt, daß die gebildete Menge des meta-Isomeren exakt hätte bestimmt werden können. Aus den erhaltenen Ergebnissen kann aber geschlossen werden, daß die erzielten Ergebnisse denen der Literatur entsprechen.

20 20

| Temperatur [° C] | ortho-Nitrotoluol | para-Nitrotoluol | Toluol |
|-------------------------|-------------------|------------------|--------|
| 0 | 41% | 22% | 37% |
| 20 | 59% | 40% | - |
| 30 | 59% | 41% | - |
| Literature ² | 59% | 37% | |

30 30 Vergleichsweise wurde Toluol unverdünnt mit 100%iger Salpetersäure bei verschiedenen Temperaturen nitriert. Die Ergebnisse sind in Figur 1 dargestellt. Es kann daraus entnommen werden, daß mit steigender Temperatur der Anteil des ortho-Produkts sinkt, während die Bildung des para-substituierten Toluols und der in geringen Mengen gebildeten meta-Form zunimmt.

35

Unter der Voraussetzung, daß während der Passage durch die Mikrosysteme alle Substanzen in der gelösten flüssigen Phase bleiben und nicht ausfallen, können alle Nitrierungen mit den folgenden in der Literatur beschriebenen Nitrierungsreagenzien durchgeführt werden:

- Verdünnter Salpetersäure
- 100%-iger Salpetersäure
- Kaliumnitrat in 100%-iger Schwefelsäure
- Gemische aus Salpetersäure und Schwefelsäure („Nitriersäure“)
- Salpetersäureestern, allgemein
- Gemische von Salpetersäure mit anorganischen und organischen Anhydriden
- Distickstoffpentoxid

Die beschriebenen Nitrierungen verlaufen im statischen Mikromischer mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Selektivität kann durch Variation verschiedener Parameter, wie beispielsweise Konzentration, Temperatur (siehe Figur 2) oder Verweilzeit, beeinflußt werden.

Der Vorteil der Nitrierung in Mikrofluidsystemen liegt im besseren Massen- und Wärmetransport, verbesserter Kontrolle der Reaktionszeit und der erhöhten Sicherheit. Hierfür verantwortlich sind die im System befindlichen sehr geringen Reagenzmengen.

Dieser Punkt ist besonders bei den i. a. stark exothermen Nitrierungen wichtig, wenn z. B. das sehr selektiv reagierende Gemisch bestehend aus 100%iger Salpetersäure und Essigsäureanhydrid - die reaktive Spezies ist das bei ca. 60°C explosionsartig zerfallende Acetylinitrat - eingesetzt wird.

Eine Änderung der Verweilzeit durch Variation der Pumpleistung zeigte in diesem Fall keinen bzw. nur einen geringfügigen Einfluß auf die Selektivität. Es ist auch anzunehmen, daß die Aktivität der Nitrierungsreagenzien und die

Temperatur kaum das quantitative Ergebnis der Reaktion bei einer festgelegten Verweilzeit beeinflussen.

5 Dieser Effekt ist wesentlich stärker ausgeprägt, wenn eine Mischung aus Toluol und Essigsäure mit 100 %-iger Salpetersäure behandelt wird. In diesem Fall ist das reagierende Reagenz Acetylnitrat, das in Abhängigkeit von der zu nitrierenden Spezies teilweise als wesentlich reaktionsfähigeres aber auch selektiveres Nitrierungsreagenz als Salpetersäure allein angesehen wird.

10 Eine Mischung bestehend aus Salpetersäure und Essigsäureanhydrid oder vorab destilliertes Acetylnitrat sind ein kräftiges aber auch gefährliches Reagenz, da es sich oberhalb von 60 °C zersetzt.

15 Durch dieses Reagenz werden selbst Heterocyclen nitriert, welche sich sonst nur schwer nitrieren lassen. Aus verständlichen Gründen findet diese Methode normalerweise jedoch nur begrenzten Einsatz.

20 Anders als in üblicherweise verwendeten technischen Anlagen zur Durchführung von chemischen Reaktion läßt sich nach dem erfindungsgemäßigen Verfahren in den erfindungsgemäßigen Mikromischersystemen einerseits die Temperatur des Reaktionsgemischs in jedem Volumenelement konstant halten. Außerdem befinden sich zu jedem Zeitpunkt in der Vorrichtung nur sehr geringe Eduktmengen. Dieses bedeutet, daß im vorliegenden Mikromischersystem ohne weiteres die beschriebenen Nitrierungsreaktionen durchgeführt werden können, welche bisher nur unter besonderen und teuren Sicherheitsvorkehrungen erfolgen konnten.

25 30 In einfacher Weise lassen sich beispielsweise nach dem erfindungsgemäßigen Verfahren Nitrierungen von Toluol, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, N-Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und von Benzofurandreivaten durchführen.

35 Weiterhin kommen als Aromaten alle mono- und polycyclischen, homo- oder heteroaromatischen Verbindungen, sowie Verbindungen, die ein mono- oder polycyclisches, homo- oder heteroaromatisches Grundsystem oder eine Teilstruktur, beispielsweise in Form von Substituenten aufweisen.

Insbesondere kommen als geeignete Aromaten in Betracht:
Benzol und dessen Derivate,
Naphthalin und dessen Derivate,
Azulen und dessen Derivate,
5 Anthracen und dessen Derivate,
Phenanthren und dessen Derivate,
Pyren und dessen Derivate,
Fluoren und dessen Derivate,
Chinone, wie beispielsweise ortho und para-Benzochinon und deren Derivate, alle dem Fachmann bekannten Naphtochinone und deren Derivate, Fluorenone, Anthrone, Phenanthrone, alle bekannten Anthrachinone und deren 10 Derivate.

Als Heteroaromaten können eingesetzt werden:

15 sauerstoffhaltige, heteroaromatische Systeme (Furane), wie beispielsweise
benzanellierte Furane und deren Derivate,
Dibenzofurane und deren Derivate
Dibenzodioxane und deren Derivate,
20 Pyryliumkationen und deren Derivate,
Benzopyranone und deren Derivate
stickstoffhaltige heteroaromatische Systeme und deren Derivate, wie beispielsweise
25 Pyrrole, Pyrazole, Imidazole, Triazole, Tetrazole, Pyridine, Pyrazine, Pyrimidine, Pyridiniumsalze, Triazine, Tetrazine, Pyridin-N-oxid und deren Derivate
benzanellierte Pyrrole (Indole, Carbazole, Benzimidazole, Benzotriazole) und deren Derivate
30 Phenazin und deren Derivate
Chinoline und Isochinoline,
Cinnoline, Chinazoline, Chinoxaline,
Phenanthroline und deren Derivate
Bipyridyle und höhere Homologe
35 Acridine, Acridone und deren Derivate
Pyren und dessen Derivate

als schwefelhaltige heteroaromatische Systeme und deren Derivate kommen beispielsweise in Frage

Thiophene und deren Derivate

5 benzanellierte Thiophene (Benzothiophene, Dibenzothiophene) und deren Derivate

Weiterhin sind Acenaphthylen, Thiazole, Isothiazole, Biphenylene, Purine, Benzothiadiazole, Oxazole und Isooxazole in dem erfindungsgemäßen Verfahren einsetzbar.

10 Als Lösungsmittel für diese Nitrierungen kommen in Frage:

- verdünnte und konzentrierte Säuren, wie beispielsweise Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure

15 - Säureanhydride, wie beispielsweise Essigsäureanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid

- Gemische aus Säuren und Salzen wie z. B. Konzentrierte Schwefelsäure und KNO_3 und auch jede andere Kombination

20 - Halogenkohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlormethan, Tetrachlorethan

- Ester, wie beispielsweise Essigsäureethylester

25 - Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether, tert.-Butylmethylether

- Gemische der genannten Lösungsmittel jeglicher Art

30 - ionische Lösungsmittel, wie beispielsweise 1-Ethyl-3-methylimidazolium-tetrachloroaluminat, n-Butylpyridinium-tetrachloroaluminat oder 1-Ethyl-3-methylimidazolium-tetrafluoroborat.

Als Lösungsmittel für die Aufarbeitung/Extraktion kommen alle organischen Lösungsmittel in Frage, insbesondere:

- Ether, wie beispielsweise Diethylether, tert.-Butyl-methylether, Tetrahydrofuran etc.

5 - Halogenkohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlormethan, Tetrachlormethan, Tetrachlorethen

- Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, 1- und 2-Propanol

- Nitrile, wie beispielsweise Acetonitril

10 - Ketone, wie beispielsweise Aceton

- Ester, wie beispielsweise Essigsäureethylester

Zur Durchführung der beschriebenen Nitrierungen sind Mikromischer geeignet, wie sie beispielsweise in WO 96/30113 A1 beschrieben sind. Geeignet sind aber auch einfacher ausgestaltete statische Mikromischer, worin eine ausreichend intensive Durchmischung der eingesetzten Flüssigkeiten in einfachen sich kreuzenden Kanälen erfolgt und eine ausreichende Verweilzeit des Reaktionsgemisches für die Reaktion im Reaktor gewährleistet ist.

20 Grundvoraussetzungen für die Einsetzbarkeit von Mikroreaktoren in dem erfindungsgemäßen Nitrierungsverfahren sind weiterhin:

- die Möglichkeit einer gleichmäßigen Temperierung in jedem Volumenelement des Reaktors,

- dichte und sichere Anschlußmöglichkeiten für Zu- und Ableitungen von

25 Flüssigkeiten gegebenenfalls aber auch für weiteres Equipment zur Reaktionskontrolle oder für Analysezwecke;

- dichte Verbindung der den Mikroreaktor bildenden Einzelteile bzw. Strukturen sowohl innen als auch nach außen, so daß die Flüssigkeit-führenden Kanäle voneinander getrennt sind und keine Flüssigkeit nach außen austreten kann,

30 - leichte Handhabbarkeit bei Störungen.

Zum besseren Verständnis und zur Verdeutlichung der vorliegenden Erfindung werden im folgenden Beispiele gegeben, die im Rahmen des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung liegen, nicht jedoch geeignet sind, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegend sind, wie oben schon ge-

sagt, auch solche Nitrierungen zu verstehen, die mit dem Fachmann ebenfalls bekannten statischen miniaturisierten Durchflußreaktoren durchgeführt werden, wobei jedoch die verwendeten Durchflußreaktoren zur Herstellung von größeren Produktmengen in der gleichen 5 Zeiteinheit größere Durchflußmengen erlauben können und weiterhin in jedem Volumenelement des Reaktors sowohl eine gleichmäßige Temperierung als auch homogene Vermischung gewährleisten.

Beispiele

10

Beispiel 1

1g 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin wurden vorsichtig in 5 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die Salpetersäure wurde hergestellt durch 15 Lösen von 1g Kaliumnitrat in 5 ml konzentrierter Schwefelsäure. Zwei 2-ml-Einweg-Kunststoffspritzen wurden mit den beiden Lösungen gefüllt und an einer "Harvard Apparatus pump 22" befestigt. Die Einwegspritzen selbst wurden mit einem statischen Siliziummischer verbunden, der wiederum mit einem dünnen, 80 cm langen Teflonschlauch mit einem Durchmesser von 0,25 mm verbunden war. Die Reaktion wurde bei 20 Umgebungstemperatur mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 5 µl/min durchgeführt. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde in einem Gefäß gefüllt mit Eistückchen gesammelt und mit 2N NaOH neutralisiert bevor das gebildete Produkt mit Dichlormethan extrahiert wurde.

25

1g 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin, gelöst in 5 ml Dichlormethan, wurde vorher beschrieben bei Umgebungstemperatur mit 65%iger Salpetersäure und einer Durchflußgeschwindigkeit von 5 µl/min nitriert. Die Aufarbeitung der organischen Phase erfolgte ohne vorherige Neutralisation.

30

Die gleichen Bedingungen wurden eingestellt für einen kontinuierlichen Versuch, der kontinuierlich über sechs Tage durchgeführt wurde. In diesem Fall wurden zwei Spritzen mit einem jeweiligen Fassungsvermögen von 50 ml verwendet.

35

Beispiel 2

5 Eine Einwegplastikspritze mit einem Volumen von 2 ml gefüllt mit einer 1:1-Mischung bestehend aus Toluol und Dichlormethan. Eine zweite Spritze wurde gefüllt mit 65%-iger Salpetersäure. Diese beiden Spritzen wurden angeschlossen und eine Durchflußgeschwindigkeit von 5 µl/min eingestellt. Unter diesen Bedingungen wurde die Reaktion bei 0, 20 und 30 °C durchgeführt.

10 Der Reaktionsverlauf wurde mit einem Merck Hitachi HPLC-instrument (L 6200 pump, variable wavelength UV-detector and D 2500 chromato integrator) verfolgt und aufgezeichnet. Als Trennsäule wurde eine Merck Lichrocart® RP Select B 250/4 verwendet.

15 Lösungsmittel:
Gemisch aus 70% Acetonitril, 30 % Wasser, vermischt mit 1% Trifluoressigsäure
Durchflußgeschwindigkeit: 0,6 ml/min
Detektorwellenlänge: 215 nm.

20 Die Nitrierungen von Toluol wurden mit Hilfe eines Hewlett-Packard 6890 series GC-System mit einem Massenselektionsdetektor HP 5973 verfolgt.

25 Zur Durchführung der Versuche mit 100 %iger Salpetersäure wurde eine Spritze mit Salpetersäure gefüllt und die andere mit reinem Toluol. Die Nitrierungen wurden bei 0, 21, 40, 60 and 80 °C durchgeführt.

30 Zur Durchführung der Versuche mit Acetylinitrat wurde eine Spritze mit einer 1:1 Mischung bestehend aus Toluol und Essigsäureanhydrid und eine andere mit 100%iger Salpetersäure gefüllt. Der Inhalt beider Spritzen wurde gleichzeitig zur intensiven Durchmischung und Nitrierung in zwei verschiedene Eingangskanäle eines Mikromischers gepumpt. Die Nitrierungen wurden bei -10, 0, 21, 40 and 60 °C durchgeführt, wobei der Reaktionsverlauf wie oben beschrieben verfolgt wurde.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Nitrierung von aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß die aromatische oder heteroaromatische Verbindung in flüssiger Form oder in Lösung mit einem flüssigen oder gelösten Nitrierungsreagenz, ausgewählt aus der Gruppe verdünnte Salpetersäure, 100%-ige Salpetersäure, Kalumnitrat in 100%-iger Schwefelsäure, Gemische aus Salpetersäure und Schwefelsäure („Nitriersäure“), Salpetersäureester, Gemische von Salpetersäure mit anorganischen und organischen Anhydriden und Distickstoffpentoxid, in einem Mikroreaktor während einer ausreichenden Verweilzeit intensiv vermischt und reagieren läßt und aus dem entstandenen Reaktionsgemisch das erwünschte Nitrierungsprodukt isoliert.
- 15 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem verwendeten Mikroreaktor um einen temperierbaren Durchflußreaktor handelt.
- 20 3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein kontinuierliches Verfahren handelt.
- 25 4. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß a) die aromatische oder heteroaromatische Verbindung vorab derivatisiert wird b) das erhaltene Derivat in einem Lösungsmittel gelöst wird, c) mit einem Nitrierungsreagenz in einem Mikromischer nitriert wird und d) das nitrierte Produkt aus der erhaltenen Lösung isoliert wird.
- 30 5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das nitrierte Produkt durch Extraktion mit einem Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt wird.
- 35 6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch den Mikroreaktor mit einer ausreichenden Durchflußgeschwindigkeit von 1µl/min bis 10 ml/min durchströmt und die Reaktion bei einer Temperatur in einem Bereich von -40

bis 150 °C durchgeführt wird, wobei der Reaktionsverlauf gaschromatographisch verfolgt wird.

5 7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch den Mikroreaktor mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 5 µl/min bis 1 ml/min durchströmt und die Reaktion bei einer Temperatur in einem Bereich von –10 bis 80 °C durchgeführt wird, wobei der Reaktionsverlauf gegebenenfalls kontinuierlich gaschromatographisch verfolgt wird

10 8. Verfahren gemäß der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine aromatische oder heteroaromatische Verbindung in einem ersten Reaktionsschritt zu einem Carbamat umgesetzt wird.

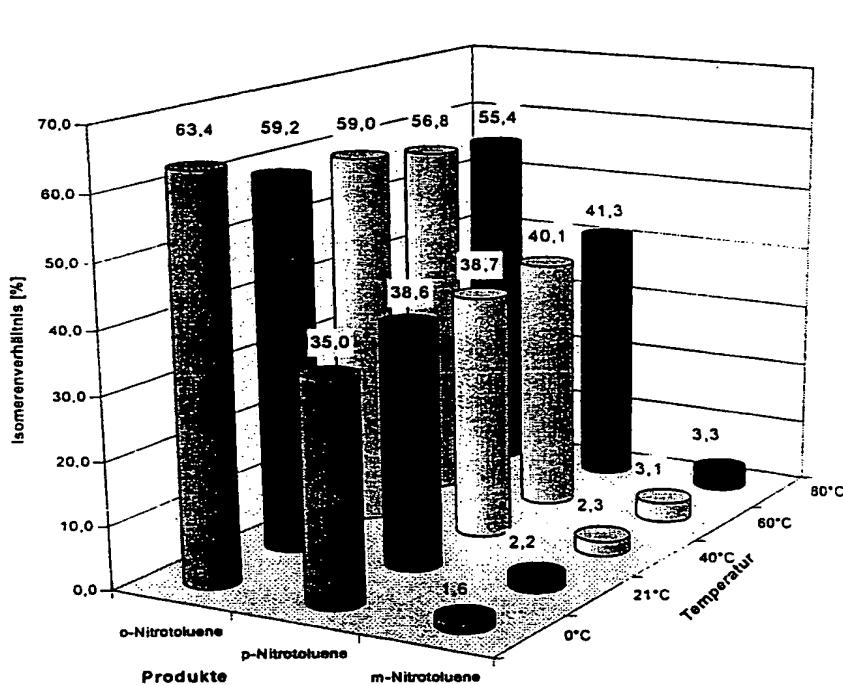
15 9. Verfahren zur Nitrierung von aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe Toluol-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-, N-Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin- und der Benzofuranderivate gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8.

20

25

30

35

5 **Figur 1****Einfluß der Temperatur auf die Nitrierung von Toluol
(100% HNO₃ 10 µl/min)**

25

30

35



Figur 2**Einfluß der Temperatur auf die Nitrierung von
Toluol (AcetylNitrat, 20 µl/min)**

5

10

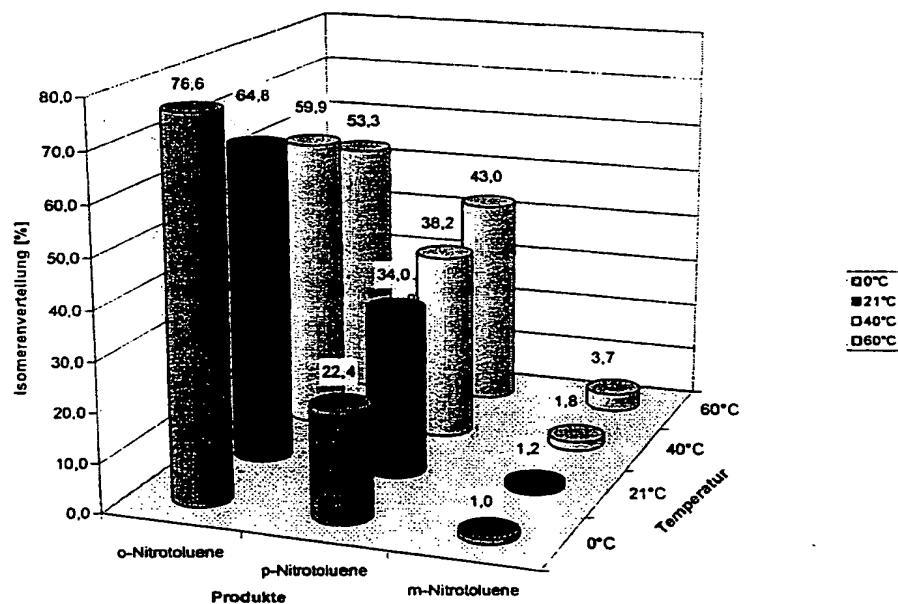
15

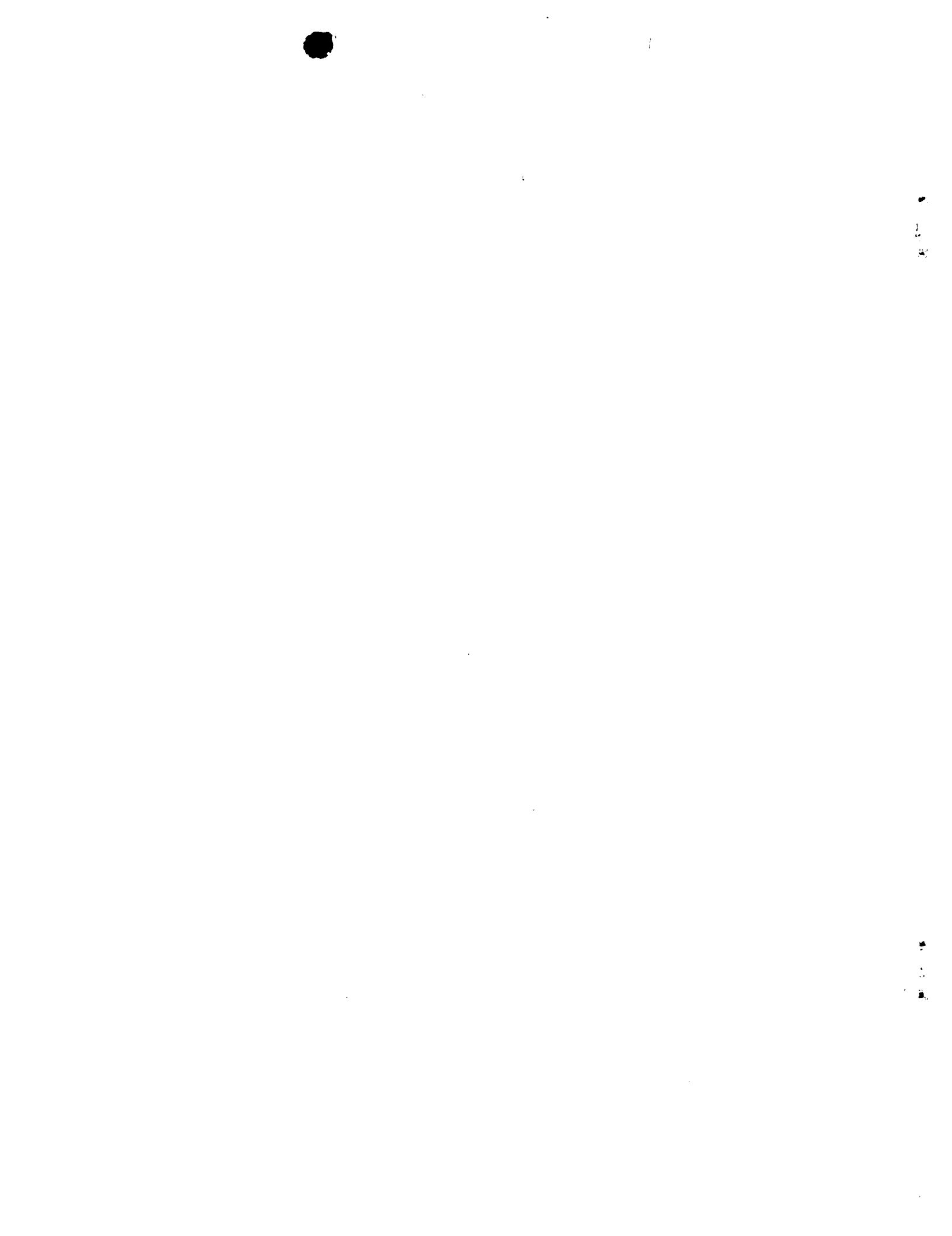
20

25

30

35





(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Februar 2001 (08.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/09065 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07B 43/02, C07C 201/08, C07D 217/02, 307/77 (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06317

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Juli 2000 (05.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.

(30) Angaben zur Priorität: 199 35 692.0 29. Juli 1999 (29.07.1999) DE

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 5. Juli 2001

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7 b, D-64291 Darmstadt (DE). STOLDT, Joeran [DE/DE]; Kreuzstrasse 11, D-64331 Weiterstadt (DE). FABIAN, Kai [DE/DE]; Oberer Langerain 13, D-69259 Wilhelmsfeld (DE). SCHWESINGER, Norbert [DE/DE]; Sturmheide 10, D-98693 Ilmenau (DE).

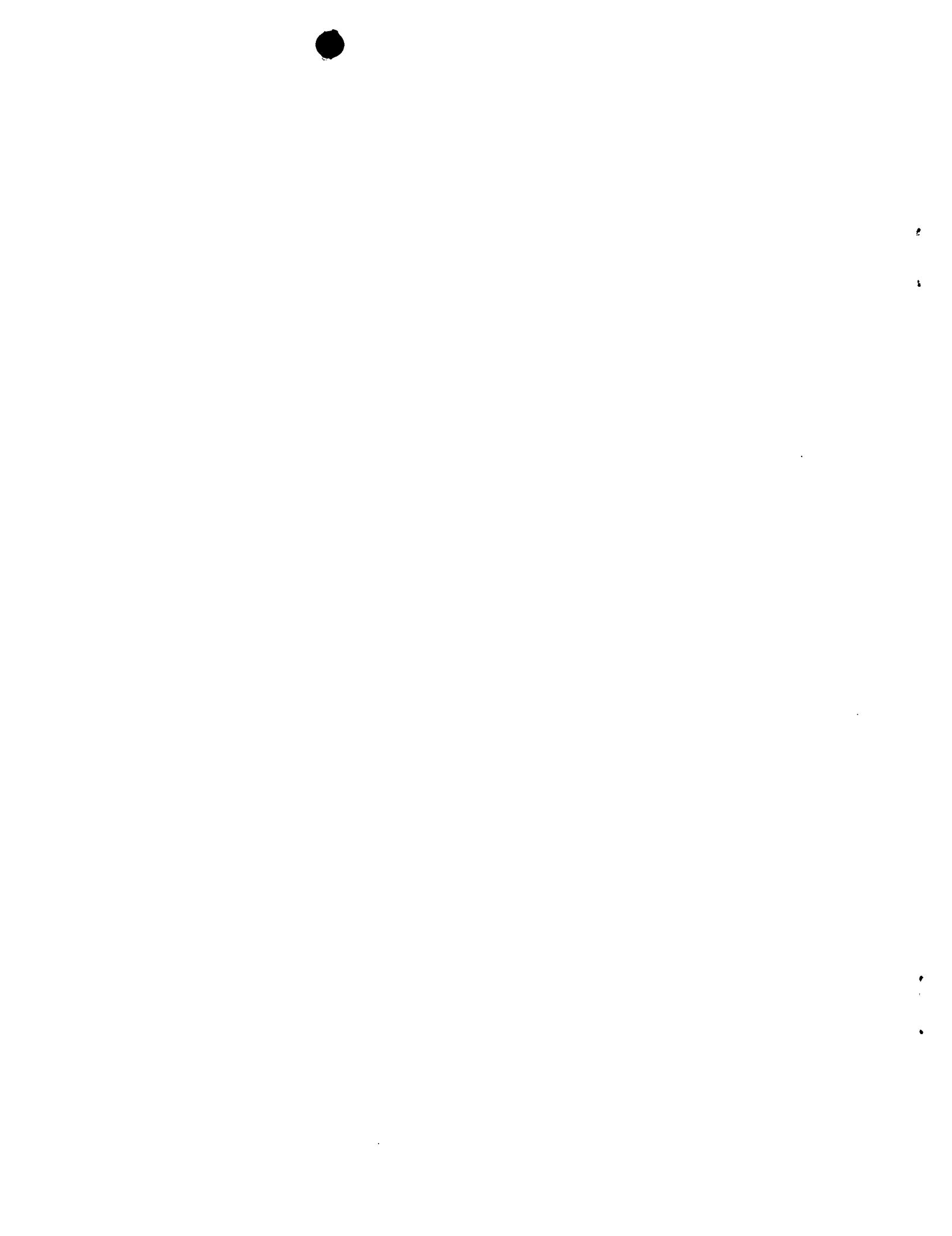
WO 01/09065 A3

(54) Title: NITRATION IN A STATIC MICROMIXER

(54) Bezeichnung: NITRIERUNG IN EINEM STATISCHEN MIKROMISCHER

(57) Abstract: The invention relates to a novel method for the nitration of organic compounds, preferably of aromatics and heteroaromatics, using known and novel types of nitration reagents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Nitrierung organischer Verbindungen, vorzugsweise von Aromaten und Heteroaromaten, mit literaturbekannten sowie neuen Typen von Nitrierungsreagenzien.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern 1st Application No
PCT/EP 00/06317

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07B43/02 C07C201/08 C07D217/02 C07D307/77

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07B B01J C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X | WO 99 22858 A (BRITISH NUCLEAR FUELS) 14 May 1999 (1999-05-14) claims; examples ----- | 1-3,9 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

°T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

°X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

°Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

°&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2001

Date of mailing of the international search report

31/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wright, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/06317

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|------------------------------|--------------------------|
| WO 9922858 | A 14-05-1999 | AU 1163199 A EP 1028802 A | 24-05-1999 23-08-2000 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern

tales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06317

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07B43/02 C07C201/08 C07D217/02 C07D307/77

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07B B01J C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | WO 99 22858 A (BRITISH NUCLEAR FUELS) 14. Mai 1999 (1999-05-14) Ansprüche; Beispiele | 1-3, 9 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23. Januar 2001

31/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wright, M

INTERNATIONALER**CHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06317

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9922858 A | 14-05-1999 | AU 1163199 A EP 1028802 A | 24-05-1999 23-08-2000 |